

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Prof. I. E. Markó



**SYNTHESE DE CYCLES DE TAILLE
MOYENNE FONCTIONNALISES**

*Dissertation présentée en
vue de l'obtention du grade
de docteur en Sciences*

Corinne De Dobbeleer

2005

*Merci au Fond pour la recherche dans l'Industrie et l'Agriculture
(FRIA), ainsi qu'à l'Université Catholique de Louvain (UCL) pour leur
soutien financier.*

*Je remercie les personnes suivantes d'avoir accepté
de faire partie de mon jury de thèse :*

Professeur J. Marchand (UCL, Président du jury)

Professeur K. Booker-Milburn (University of Bristol)

Professeur A. Krief (FUNDP)

Professeur J.-F. Gohy (UCL)

Professeur O. Riant (UCL)

Professeur I. E. Markó (UCL)

Ce travail de doctorat n'aurait pas été possible sans l'aide et le soutien d'un grand nombre de personnes.

Le Prof. I. E. Markó est la première personne que j'aimerais remercier. Sa disponibilité et son enthousiasme m'ont aidée et guidée durant ces cinq années de recherche.

Je voudrais aussi remercier le Prof. A. Schank et le Dr. D. Chapon pour l'aide qu'ils m'ont apportée pour l'étude RMN ainsi que le Prof. M. Potáček pour les expériences sous micro-ondes effectuées dans son laboratoire.

Le laboratoire de chimie organique ne serait rien sans la présence discrète de Juliette, toujours prête à aider chacun de nous. Merci également à René pour l'approvisionnement en carboglace, azote liquide, solvants divers... Merci à Fabio pour son aide, ses conseils et son coup de main pour la synthèse de l'orthoester !

Je tiens à remercier tous mes 'compagnons d'exil' qui ont colonisé le rez-de-chaussée. Merci à vous, Michaël, Pierre, Isabelle, Alain, Thomas, Benoît et Bernard pour vos conseils et votre bonne humeur.

Merci à Benoît, Cédric et Cédric, Coralie, Louise, Freddi, Tomáš et tous les autres pour les parties de cartes sur le temps de midi, les pauses-café et tous ces moments de détente entre deux manip.

Je voudrais également remercier tout particulièrement mes parents pour leur patience, leurs conseils et leur présence tout au long de cette expérience. Merci à vous Papa et Maman !

Merci aussi à tous mes frères et sœurs pour les moments de détente et les soirées folles passées ensemble. Merci à toi, Lalie, pour ta joie et ton sourire chaque fois que je passe à la maison.

Chtěla bych také poděkovat mému milovanému Jirkovi za jeho pomoc a přítomnost v každém okamžiku, kdy jsem to potřebovala. Děkuji Ti za Tvůj úsměv a za Tvůj pohled. Děkuji Ti za každý okamžik, kdy jsi mi říkal: „Neboj se, Ty jsi schopná to dokončit!“ Děkuji Ti za Tebe a za všechno.

Résumé	1
Summary	5
Liste des abréviations	9
1 Introduction	13
1.1 <u>Introduction</u>	13
1.2 <u>Point de vue de la thermodynamique</u>	14
1.3 <u>Relation entre la taille de cycle et la facilité de cyclisation</u>	18
1.4 <u>Entropie de cyclisation en fonction de la taille du cycle</u>	22
2 Cycles de taille moyenne	25
2.1 <u>Cyclisation de chaînes linéaires</u>	25
2.1.1 Substitution nucléophile	25
2.1.2 Addition nucléophile sur carbone sp^2	29
2.1.3 Catalyse par un acide de Lewis	33
2.1.4 Utilisation de la chimie organométallique	36
✓ <i>Metathèse</i>	36
✓ <i>La réaction de Mizoroki-Heck</i>	38
✓ <i>La réaction de Pauson-Khand</i>	39
✓ <i>Cyclisation reductrice de composés dicarbonylés</i>	40
2.1.5 Cyclisations radicalaires	42
✓ <i>Cyclisation de radicaux aryles</i>	42
✓ <i>Addition de Michael intramoléculaire</i>	43
✓ <i>Cyclisations de radicaux α-acyles</i>	44
✓ <i>Cyclisations radicalaires promues par des métaux</i>	45

Table des matières

2.2	<u>Synthèse de cycles de taille moyenne par fragmentation</u>	50
2.2.1	Fragmentation hétérolytique avec groupe partant	51
2.2.2	Fragmentation hétérolytique sans groupe partant	61
2.2.3	Fragmentation homolytique avec groupe partant	66
2.2.4	Fragmentations homolytiques sans groupe partant	71
2.2.5	Fragmentations en milieu oxydant	78
2.3	<u>Réactions d'expansion et de contraction de cycles</u>	80
2.3.1	Expansion de cycles	80
2.3.2	Contraction de cycles	82
2.4	<u>Les réactions de réarrangement</u>	84
3	Stratégie et synthèse des précurseurs bicycliques	91
3.1	<u>Stratégie de synthèse envisagée</u>	91
3.2	<u>Objectifs de cette thèse</u>	92
3.3	<u>L'étape d'annélation</u>	93
3.3.1	L'étape de condensation	94
	✓ Données de la littérature	94
	✓ Résultats antérieurs de notre laboratoire	98
3.3.2	L'étape de cyclisation	99
	✓ Données de la littérature	99
	✓ Résultats antérieurs de notre laboratoire	101
3.4	<u>La fragmentation anionique</u>	103
3.4.1	Fonction cétales cyclique comme groupe partant	103
3.4.2	Fonction cétales acyclique comme groupe partant	104
3.4.3	Fragmentation des β -hydroxydithiocétales	105
	✓ Fragmentation en milieu basique	105
	✓ Fragmentation en milieu basique en présence d'un acide de Lewis thiophile	106

Table des matières

3.4.4	Fragmentation de β -hydroxydisulfones	106
3.5	<u>Fragmentation sous conditions radicalaires</u>	107
3.5.1	β -scission radicalaire de β -hydroxycétales	107
3.5.2	Scission radicalaire des β -hydroxycétones	108
3.6	<u>Synthèse des précurseurs bicycliques</u>	109
4	Etape de fragmentation	113
4.1	<u>Introduction</u>	113
4.2	<u>Les fragmentations par activation thermique</u>	113
4.2.1	La pyrolyse éclair	113
4.2.2	L'activation par micro-ondes	118
	✓ Effets thermiques	119
	✓ Effets spécifiques	124
	✓ Résultats	124
4.3	<u>Fragmentation sous conditions ioniques</u>	126
4.4	<u>Fragmentation sous conditions radicalaires</u>	130
4.4.1	Précurseurs de type 1	130
4.4.2	Précurseur de type 3	135
4.5	<u>Etudes RMN de la stabilité et de la conformation du cycle 293</u>	140
4.6	<u>Conclusions</u>	158
5	Les α-iodocétones	159
5.1	<u>Introduction</u>	159
5.2	<u>Fonctionnalisation sous conditions ioniques</u>	160
5.2.1	Réduction	160
5.2.2	Protection	164

Table des matières

5.2.3	Oléfination	164
5.2.4	Conclusion	165
5.3	<u>Elaboration d'un modèle</u>	165
5.4	<u>Synthèse d'éther d'énol silylé à partir d'α-iodocétone</u>	168
5.5	<u>Synthèse d'énone à partir d'α-iodocétone</u>	170
5.5.1	Utilisation de conditions basiques	170
5.5.2	Activation photochimique	171
5.5.3	β -élimination catalysée par le palladium (0)	175
5.5.4	Elimination de l'iode en milieu oxydant	181
	✓ Utilisation de peracides	181
	✓ Utilisation de NaIO_4 et de H_5IO_6	186
	✓ Oxone	187
	✓ IBX, Dess-Martin	191
5.5.5	Divers	192
5.5.6	Conclusions	192
5.6	<u>Chimie radicalaire des α-iodocétones</u>	194
5.6.1	Réduction radicalaire de l'atome d'iode en α d'une cétone	198
5.6.2	Allylation radicalaire	199
5.6.3	Utilisation de l'alcool allylique comme oléfine	204
5.6.4	Utilisation d'oléfines riches en électrons	206
5.6.5	Utilisation d'oléfines pauvres en électrons	213
5.7	<u>Conclusions</u>	225
6	Synthèse d'α-méthylène-δ-valérolactones	229
6.1	<u>Introduction</u>	229
6.2	<u>Addition radicalaire d'α-iodocétones</u>	233

6.3	<u>Réduction sélective de la fonction cétone</u>	237
6.4	<u>Conclusions</u>	239
7	Conclusions et perspectives	241
8	Experimental section	255
8.1	<u>Instrumentation / procedure</u>	255
8.2	<u>List of compounds</u>	257
8.3	<u>Synthesis of orthoester 259 and silyl enol ethers 258</u>	261
8.3.1	Ethyl 4-chlorobutanimidate hydrochloride	261
8.3.2	2-(3-chloropropyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane	263
8.3.3	2-Ethoxy-2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolane	264
8.3.4	1-cyclopentenyl (1,1,1-trimethylsilyl) ether	266
8.3.5	1-cyclohexenyl (1,1,1-trimethylsilyl) ether	267
8.3.6	1-cycloheptenyl (1,1,1-trimethylsilyl) ether	268
8.3.7	1-cyclodecenyl (1,1,1-trimethylsilyl) ether	270
8.4	<u>Synthesis of bicyclic products 255</u>	271
8.4.1	2-[2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-cyclopentanone	271
8.4.2	2-[2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-cyclohexanone	273
8.4.3	2-[2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-cycloheptanone	274
8.4.4	(3aS*,7aR*)-7a-hydroxyperhydro-4-indenone-ethyleneketal	276
8.4.5	4a-hydroxyperhydro-1-naphthalenone-ethyleneketals	278
8.4.6	4a-hydroxyperhydrobenzo[a]cyclohepten-1-one-ethyleneketals	281
8.5	<u>Deprotection of aketals with CAN</u>	284
8.5.1	(3aS*,7aR*)-7a-hydroxyperhydro-4-indenone	284
8.5.2	4a-hydroxyperhydro-1-naphthalenone	285
8.5.3	4a-hydroxyperhydrobenzo[a]cyclohepten-1-one	288
8.6	<u>Fragmentation</u>	290

Table des matières

8.6.1	6-Iodocyclononane-1,5-dione	290
8.6.2	6-Iodocyclodecane-1,5-dione	292
8.6.3	6-Iodocycloundecane-1,5-dione	294
8.6.4	6-Iodo-10-méthylcyclodecane-1,5-dione	295
8.6.5	2,6-dioxocyclodecyl acetate	297
8.7	<u>Synthesis of α-iodoketone</u>	298
8.7.1	2-iodo-1-cyclodecanone	298
8.7.2	2-iodo-1-cyclohexanone	301
8.7.3	2-iodo-1-cyclopentanone	302
8.7.4	3-iodo-4-phenylbutan-2-one and 1-iodo-4-phenylbutan-2-one	303
8.8	<u>Synthesis of acrylates</u>	306
8.8.1	Ethyl α -(hydroxymethyl)acrylate	306
8.8.2	Ethyl α -(bromomethyl)acrylate	307
8.8.3	ethyl 2-[(1,1,1-tributylstannyl)methyl]acrylate	309
8.9	<u>Radical reactions of α-iodoketones</u>	310
8.9.1	methyl 3-(2-oxocyclodecyl)propanoate	310
8.9.2	methyl 2-methyl-3-(2-oxocyclodecyl)propanoate	312
8.9.3	ethyl 2-((2-oxocyclopentyl)methyl)acrylate	313
8.9.4	ethyl 2-((2-oxocyclohexyl)methyl)acrylate	314
8.9.5	ethyl 2-((2-oxocyclodecyl)methyl)acrylate	316
8.9.6	ethyl 2-((2-oxocyclododecyl)methyl)acrylate	317
8.9.7	ethyl 4-benzyl-2-methylene-5-oxohexanoate	318
8.9.8	ethyl 2-methylene-5-oxo-7-phenylheptanoate	320
8.9.9	ethyl 2-((2,6-dioxocyclononyl)methyl)acrylate	323
8.9.10	ethyl 2-((2,6-dioxocyclodecyl)methyl)acrylate	325
8.9.11	ethyl 2-((7-methyl-2,6-dioxocyclodecyl)methyl)acrylate	324
8.9.12	ethyl 2-((2,6-dioxocycloundecyl)methyl)acrylate	326

Table des matières

8.10	<u>Synthesis of α-methylene δ-valerolactones</u>	328
8.10.1	(4aR*,7aS*)-3-methylene-hexahydro cyclopenta[b]pyran-2(3H)-one	328
8.10.2	3-methylene-dodecahydro-[1]cycloundeca[b]pyran-2,10-dione	329

